цательную реакцию. Это видимо объяснялось толерантностью, когда у единичных телок в ответ на внедрение вируса в организм не вырабатывались антитела или нарабатывались до низкого титра, не выявляемых по РИД. Такие единичные случаи могут наблюдаться и при использовании другого, сравнительно чувствительного серологического метода как ИФА.

Результаты проведенных исследований убедительно показали, что РИД является пока единственным эффективным методом полного искоренения лейкоза крупного рогатого скота в хозяйствах, независимо от степени пораженности поголовья скота и технологии ведения животноводства.

УДК: 619:615.21.3

О.Н. Недерева, С.В. Енгашев

ФГОУ ВПО Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия, ООО «Научно-внедренческий центр Агроветзащита»

ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА АЛЬБЕН ФОРТЕ

Введение

Гельминтозы жвачных животных широко распространены в разных природно-климатических зонах России (А.М. Сазанов, 1959; Н.В. Демидов, 1965; М.И. Кузнецов, 1965,1987; И.А. Архипов, 1998 и др.). Гельминты, паразитируя в различных органах и тканях кишечника, вызывают тяжелые патологические изменения, часто необратимые. Так, фасциолез вызывает значительное снижение упитанности, прироста массы тела, молочной продуктивности коров и настрига шерсти овец. Установлено, что удои коров при трематодозах снижаются на 10-15%, настриг шерсти овец на 7-12% (А.М. Сазанов, 1959; Н.В. Демидов, 1965; А.В. Васильев, 1968; И.А. Архипов, 1976). Кроме того, острое течение болезни часто сопровождается гибелью животных, особенно среди овец (Б.М. Шипшев, 1998).

Мониезиозы при большой интенсивности инвазии вызывают падеж молодняка (М.И. Кузнецов, 1965, 1977, 1991).

Стронгилятозы (нематодироз) – диарею и нередко падеж (В.Н. Скира, 1980-1995), диктиокаулез – падеж ягнят (М.Ш. Акбаев, 1998) и др.

Еще больший экономический ущерб животноводству причиняет парамфистомоз крупного рогатого скота вследствие падежа животных и снижения продуктивности. Эта проблема обостряется и отсутствием эффективных препаратов против парамфистом (В.И. Никитин, 1980-1990,Н. И. Кошеваров, 1997).

Для борьбы с гельминтозами овец и крупного рогатого скота предложено большое количество препаратов, в том числе, при трематодозах: политрем, дисалар, клозантел, триклабендазол, клорсулон и другие; при нематодозах: альбендазол, ринтал, фенбендазол, нилверм и др., при цестодозах: фенасал, панакур и др. Однако, почти все указанные препараты длительное время выделяются из организма леченых животных, в том числе, с молоком, что затрудняет их применение лактирующим животным.

В связи с этим, актуальным для ветеринарной практики является разработка нового эффективного антгельминтика комплексного действия при всех гельминтозах. Выбор нового комплексного препарата альбен форте на основе оксиклозанида и альбендазола объясняется тем, что он обладает широким спектром действия, усиливается его эффективность при трематодозах. Препарат относительно быстро выделяется из организма животных.

Материалы и методы исследований

Фирмой ООО «НВЦ Агроветзащита» разработан препарат альбен форте суспензия для борьбы с гельминтозами сельскохозяйственных животных. В состав препарата вошли два антигельминтика: оксиклозанид и альбендазол. Препарат будет производиться в форме суспензии. В 1 мл суспензии содержится 37,5 мг оксиклозанида и 50 мг альбендазола.

Определение токсических свойств препарата проводили на основании «Методических рекомендаций по изучению общетоксического действия фармакологичес-

Таблица 1.

Биохимические показатели крови и мочи подопытных телят

Показатели	Номера групп		
	1-контроль	2	3
Через сутки после дачи препарата			
Билирубин, мг%	0,62±0,02	0,64±0,01	0,63±0,01
Кислая фосфатаза, ед. Боданского	3,3±0,2	3,1±0,2	3,4±0,4
Щелочная фосфатаза, ед. Боданского	4,7±0,2	4,6±0,3	4,8±0,2
Мочевина, мг%	20,6±0,2	20,7±0,8	20,8±0,3
Через 5 суток			
Билирубин,мг%	0,6±0,02	0,61±0,03	0,62±0,02
Кислая фосфатаза, ед. Боданского	3,3±0,02	3,4±0,01	3,3±0,02
Щелочная фосфатаза, ед. Боданского	4,4±0,2	4,3±0,3	4,5±0,2
Мочевина, мг%	21,8±1,2	22,7±0,6	22,2±0,8
Через 10 суток (кровь)			
Билирубин, мг%	0,6±0,01	0,6±0,02	0,61±0,02
Кислая фосфатаза, ед. Боданского	3,2±0,04	3,3±0,03	3,9±0,01
Щелочная фосфатаза, ед. Боданского	3,5±0,1	3,6±0,2	3,8±0,3
Мочевина, мг%	22±1,8	22,1±1,3	21,4±1,2
Через сутки после завершения дачи препарата (моча)			
Удельный вес	1,031±0,01	1,032±0,02	1,032±0,04
Показатель рН	6,8±0,02	6,8±0,04	7,0±0,02
Через 5 суток (моча)			
Удельный вес	1,032±0,02	1,032±0,03	1,036±0,04
Показатель рН	7,5±0,04	7,6±0,09	7,4±0,06
Через 10 суток (моча)			
Удельный вес	1,037±0,04	1,036±0,02	1,035±0,02
Показатель рН	6,1±0,01	6,2±0,04	6,3±0,02

ких свойств», утвержденных Минздравом России 29 декабря 2000 г.

Изучение параметров острой токсичности препарата альбен форте проводили на белых мышах массой 18-20 г., и белых беспородных крысах массой 180–200 г. Препарат в виде суспензии готовили на крахмальном клейстере. Острую токсичность оценивали по следующим параметрам – максимально переносимой дозой – $ЛД_0$, средней смертельной дозой – $ЛД_{50}$. Определяли также $ЛД_{16}$ и $ЛД_{84}$ для установления доверительных границ $ЛД_{50}$ – средней смертельной дозы.

После введения препарата проводили наблюдения в течение 14 дней, учитывая общее состояние животных, состояние шерстного покрова, подвижность и чувствительность к внешним раздражителям.

Аллергенные свойства препарата изучали методом гистаминового шока на морских свинках и на мышах – по реакции непрямой дегрануляции тучных клеток.

Изучение субхронической токсичности препарата проводили на телятах и ягнятах. С этой целью животным ежедневно в течение 2-х месяцев вводили препарат в дозах 1/100; 1/1000 от $ЛД_{50}$. Каждая экспериментальная и контрольная группы состояли из 4-6 животных. Контрольной группе при тех же условиях вводили равный объем физиологического раствора.

Кумулятивные свойства препарата изучали на 60 белых беспородных мышах массой 19 – 20 г методом Лима (Lim et all, 1961). Препарат вводили через рот в желудок в дозе 1/10, от $ЛД_{50}$ до 50% гибели животных с вычислением коэффициента кумуляции (Ккум) – отношение суммарной дозы вещества, вызывающей гибель 50% животных к дозе, вызывающей гибель 50% животных при однократном введении. Вли-

Таблица 2.

Биохимические показатели крови и мочи подопытных ягнят

Показатели	Номера групп		
	1-контроль	2	3
Через сутки после завершения дачи препарата (кровь)			
Билирубин, мг%	0,5±0,03	0,52±0,01	0,5±0,01
Кислая фосфатаза, ед. Боданского	3,7±0,1	3,2±0,2	3,1±0,3
Щелочная фосфатаза, ед. Боданского	4,3±0,3	4,5±0,2	4,4±0,3
Через 5 суток (кровь)			
Билирубин, мг%	0,5±0,01	0,52±0,03	0,51±0,01
Кислая фосфатаза, ед. Боданского	3,2±0,02	3,5±0,03	3,1±0,02
Щелочная фосфатаза, ед. Боданского	4,1±0,2	4,2±0,1	4,3±0,1
Через 10 суток (кровь)			
Билирубин, мг%	0,4±0,02	0,5±0,01	0,7±0,02
Кислая фосфатаза, ед. Боданского	3,1±0,03	3,2±0,02	3,1±0,01
Щелочная фосфатаза, ед. Боданского	4,5±0,3	4,6±0,1	4,7±0,2
Через сутки после завершения дачи препарата (моча)			
Удельный вес	1,017±0,02	1,020±0,04	1,018±0,03
Показатель pH	7,0±0,01	7,2±0,02	7,0±0,03
Через 5 суток (моча)			
Удельный вес	1,015±0,01	1,017±0,01	1,020±0,02
Показатель pH	6,4±0,03	6,8±0,02	7,0±0,03
Через 10 суток (моча)			
Удельный вес	1,018±0,02	1,019±0,01	1,017±0,03
Показатель pH	6,9±0,03	6,7±0,02	6,5±0,01

яние препарата на организм животных изучали по гематологическим и биохимическим показателям Кровь для исследований брали из ушной вены, мочу собирали в метаболитных камерах после водной нагрузки. Для определения гематологических показателей использовали цельную кровь (с гепарином), для биохимических готовили сыворотку крови.

Из биохимических показателей определяли билирубин, кислую и щелочную фосфатазы, АСТ и АЛТ трансаминазы, мочевину в сыворотке крови, в моче – показатель рН и удельный вес.

Весь материал статистически обработан по методу Стьюдента.

Результаты исследований. Для определения параметров острой токсичности препарат вводили белым мышам натощак в дозах: первой группе – 1400 мг/кг; второй – 2600 мг/кг; третьей – 3800 мг/кг; четвертой – 5000 мг/кг; пятой – 6200 мг/кг; шестой – 7800 мг/кг.

Клиническая картина при введении препарата в желудок белым мышам в токсических и смертельных дозах развивалась через 10-20 минут и характеризовалась следующими признаками: угнетение, вялость мышей с последующим смертельным исходом через 1-2 суток, тусклость глаз у погибающих мышей.

При вскрытии после убоя выживших животных, которым вводились разные дозы препарата, не было отмечено изменений со стороны желудочно-кишечного тракта; печень вишневого цвета без каких-либо изменений; селезенка в пределах физиологической нормы.

Установлено, $ЛД_0$ препарата при пероральном введении в желудок белым мышам составила 5000 мг/кг по лекарственной форме; расчетные величины LD_{16}=2600 мг/кг, LD_{84}=6200 мг/кг, LD_{100}=7800 мг/кг. Среднесмертельная доза препарата альбен форте для белых мышей при алиментарном введении составляет 5000 мг/кг, что позволяет отнести этот препарата к IV классу опасности (ГОСТ 12.01.007-76).

Кумулятивные свойства препарата изучали методом Лима и соавт. (1961) (тест суб-

хроническая токсичность). Опыт проводили на 60 белых мышах-самках живой массой 19-20 г, которые по принципу аналогов были разделены на 2 группы по 30 мышей в каждой. Животные первой группы получали испытуемый препарат, животные второй группы служили контролем и получали воду в том же объеме, что и животные первой группы. Препарат вводили животным ежедневно, индивидуально, при помощи шприца с оливой, внутрижелудочно. Все животные содержались на стандартном корме, одинаковом для обеих групп. В течение первых четырех дней животные опытной группы получали препарат в дозе, равной 1/10 $ЛД_{50}$. Через каждые четыре дня, на пятый день, дозу увеличивали в 1,5 раза.

В течение опыта вели наблюдение за животными, отмечали их смертность. Суммарная доза ($ЛД_{50}$ – многократная), вызвавшая 50% гибель мышей, равнялась 15184 мг/кг. Разделив эту величину на $ЛД_{50}$, при однократном введении получили, что коэффициент кумуляции равен 3,04. По классификации веществ по кумулятивным свойствам препарат относится к группе веществ со слабо выраженной кумуляцией.

Токсические свойства препарата альбен форте в субхронических опытах проводили на телятах и ягнятах. Опыт по изучению влияния препарата альбен форте на организм ягнят и телят проводили в хозяйствах Нижегородской области на 12 валухах 7–9-месячного возраста и 12 телятах 7–8-месячного возраста, которых разделили на 3 группы по принципу аналогов. Животные первой группы служили контролем, и препарат не получали, второй – задавали препарат в дозе 1/100 от $ЛД_{50}$, третьей – в дозе 1/1000 от $ЛД_{50}$, что составляло 50 и 5 мг/кг. Препарат скармливали в течение 2-х месяцев. В течение опыта за животными вели клиническое наблюдение и брали кровь для определения гематологических и биохимических показателей.

Установлено: клинические признаки (угнетенное состояние, диарея) у животных контрольной группы и 1, 2 подопытных (как телят, так и ягнят) не обнаруживались.

В гематологической картине и биохимических показателях изменений не наблюдали. Количества эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина были в пределах физиологической нормы у животных всех групп. Биохимические показатели также были в пределах нормы.

Таким образом, препарат альбен форте, заданный телятам и ягнятам в дозах 1/100 и 1/1000 от $ЛД_{50}$ в течение 60 дней, не вызывает изменений в гематологических и биохимических показателях. (Таблицы 1, 2).

Колебания биохимических показателей крови и физико-химических показателей мочи телят и ягнят первой и второй подопытных групп в течение всего периода исследований были в пределах нормы и существенно не отличались от показателей животных контрольной группы.

Изменения в количестве эритроцитов и лейкоцитов в 1 мкл крови, содержании гемоглобина и в лейкоцитарной формуле телят и ягнят первой и второй подопытных групп в течение всего периода были в пределах физиологической нормы.

Удельный вес мочи и показатель pH мочи подопытных животных не изменились после введения препарата альбен форте.

Опыты по изучению аллергенных свойств препарата проводили на морских свинках методом гистаминового шока (М.Л. Гершанович, 1954) и на мышах по непрямой дегрануляции тучных клеток (О.Г. Алексеева, Л.А. Дуева, 1978).

Реакция подопытных и контрольных групп животных на введение гистамина была одинаковой. У всех морских свинок наблюдали симптомы развития шока: выраженную депрессию, сонливость, беспокойство, учащение дыхания, боковое положение, судороги, одышку и смерть.

Согласно полученным данным, процент дегрануляции тучных клеток составил 6,8±0,4. Известно, что при значении до 10% – препарат не обладает сенсибилизирующими свойствами.

Заключение

Препарат альбен форте в форме суспензии относится к 4 классу малоопасных веществ. $ЛД_{50}$ при введении в желудок белым мышам составляет 5000 мг/кг. Препарат обладает слабо выраженной кумуляцией. Коэффициент кумуляции равен 3,04. Не обладает сенсибилизирующими свойствами. В субхронических опытах (в течение 2-х месяцев) препарат не вызывает признаков токсикоза и их гибель у телят и ягнят.

SUMMARY

The drug Alben forte in the form of suspension is a 4-class low emissions. LD_{50} is introduced into the stomach in white mice is 5000 mg / kg. The drug is poorly expressed cumulation. Cumulation ratio is 3.04. Do not have sensitizing properties. In subchronic experiments (within 2 months), the drug does not cause signs of toxicity and death in calves and lambs.